

# Mechanocontrol of cardiac growth and remodeling : mathematical and experimental analysis of normal and situs inversus totalis hearts

Citation for published version (APA):

Kroon, J. W. (2009). *Mechanocontrol of cardiac growth and remodeling : mathematical and experimental analysis of normal and situs inversus totalis hearts*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20090514jk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20090514jk](https://doi.org/10.26481/dis.20090514jk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

# Summary

Normally, cardiac tissue develops in such a way that the heart is well able to deliver the pump capacity required by the body. Due to disease, however, pump capacity may diminish. Initially, growth (change in tissue mass) and remodeling (change in tissue properties such as orientation of the muscle fibers) will adapt the tissue to restore pump capacity, but as disease progresses, growth and remodeling may no longer be able to compensate.

Experimental observations have revealed mechanical tissue load to be an important regulator of cardiac tissue growth and remodeling. However, details of the mechanical stimuli and their related responses remain unclear, mainly due to limitations in the experimental methods. Additional knowledge of mechanically induced tissue growth and remodeling is needed to improve our understanding of cardiac development as well as to predict the long-term outcome of disease and the effect of possible treatment strategies.

In this thesis, we developed and applied mathematical models to gain more insight in the relation between local tissue load, local growth and remodeling of the tissue, and global pump capacity of the heart. Since mechanical load of the cardiac tissue is for a major part determined by the orientations and the mass of the muscle fibers (myofibers) in the wall, we focussed our modeling on myofiber growth and reorientation.

Direct assessment of cardiac myofiber orientations can currently only be done *ex vivo*. The pattern of myofiber orientations, however, is reflected in the deformation of the wall. In particular, the longitudinal gradient in rotation (rotation gradient in apex-base direction; torsion) is strongly dependent on the transmural course in myofiber orientations. Due to this dependency of wall deformation on the myofiber orientations in the wall, measurement of deformation indirectly provides additional information about the pattern of myofiber orientations. In **chapter 2** we present an experimental study in which magnetic resonance tagging (MRT) was used to noninvasively and *in vivo* assess LV torsion at several longitudinal levels. In a normal control group we found that LV torsion at end of ejection is about equally negative at all measured longitudinal levels, indicating that the transmural course in myofiber orientation is similar at these levels. We also measured LV torsion in case of complete left-right mirroring of internal organ anatomy and position (*situs inversus totalis*, SIT). In contrast to the normal group, LV torsion in the SIT group, on average, was found to exhibit a change in sign from apex to base; basal torsion in the SIT LV was opposite in sign with respect to that in the normal LV, but apical torsion in the SIT LV was similar to that in the normal one. These results strongly suggest that, in accordance with the global mirroring of the anatomy, the transmural course in myofiber orientations in the SIT LV near the base is mirrored with respect to normal situation. However, near the apex, myofiber orientations in the SIT LV are normal.

In **chapter 3**, we describe a study on the stimulus-response relations for LV myofiber growth and reorientation. In a relatively simple two-dimensional (2D)

shell model, these relations were investigated on their ability to reproduce cavity and wall volumes, as well as to reproduce patterns of myofiber orientations and torsion in the normal and in the SIT LV. Based on experimental findings from literature we hypothesized 1) that in case myofibers are overstretched at begin of ejection or in case myofibers have an elevated contractility, mass of the myofibers will increase to reduce the stretch and contractility, 2) that when myofiber strains during the cardiac cycle are large, the cavity will dilate to reduce the strain, and 3) that myofibers reorient to normalize their strain during ejection and to minimize the difference in orientation with respect to their neighbors. Subsequently, we simulated growth and myofiber reorientation in both the normal and the SIT LV, starting with unrealistic cavity and wall volumes, and an unphysiological pattern of myofiber orientations. In the model of the normal LV, realistic myofiber orientations, torsion, cavity volume and wall volume developed after growth and remodeling. For the SIT LV also a stable structure was found. The myofiber orientations qualitatively agreed with the limited histological data available in SIT, LV torsion was found to exhibit the same reversal as in the tagging experiments (**chapter 2**), and estimated cavity volume and wall volume were realistic and equal to those estimated in the normal LV. As such it was possible to reproduce experimental observations on myofiber orientations, torsion, and cavity and wall volumes for the normal as well as for the SIT LV on the basis of mechanical induced myofiber growth and reorientation.

In **chapter 4** we used a more versatile three-dimensional (3D) finite element (FE) model to investigate a more detailed hypothesis regarding myofiber reorientation. We hypothesized that myofiber orientations are adapted so that their shear deformation is minimized. In the model simulation we started our simulation with a structure in which, similar to the 2D model, myofiber orientations had no transmural component (no transmural cross-over). After adaptation of the myofiber orientations to myofiber cross-myofiber shear, a myofiber orientation pattern developed in which transmural components were within the range of those observed experimentally with magnetic resonance diffusion tensor imaging (MRDTI). Due to this transmural component, spatially averaged peak myofiber stress and myofiber strain during ejection increased. Furthermore, the LV was able to generate more pressure and to eject more volume, even though tissue mass in the model did not change. Simultaneously, we found that myofiber stress and myofiber strain became more homogeneously distributed throughout the cardiac wall. These results suggest an important role for myofiber cross-myofiber shear deformation in the genesis of cardiac structure and homogenization of myofiber stress and strain. Furthermore, our results substantiate the finding that the (spatial distribution of the) transmural component in myofiber orientation is an important determinant for local tissue load as well as for global pump capacity.

It is promising that the predicted myofiber orientations are within the range of experimental data. Unfortunately, experimentally determined myofiber orienta-

tions are subject to an inaccuracy of about  $\pm 6^\circ$ , even when measured with state of the art MRDTI techniques. As such, a comparison between model-predicted myofiber orientations and experimentally determined ones is not a very critical test for checking the model results. Due to the strong dependency of local longitudinal and transmural gradients in rotation on the myofiber orientation, a more critical test for the model is a comparison with experimental values for these gradients in rotation. Therefore, we compared longitudinal and transmural gradients in rotation in the model before and after shear-induced myofiber reorientation with values determined with MRT experiments (**chapter 5**). We found that after adaptation the model predictions were much closer to the experimental data. As such, our hypothesis on myofiber reorientation not only resulted in realistic (transmural components in) myofiber orientations, but also led to more realistic longitudinal and transmural gradients in rotation. Nevertheless, discrepancies remained between model and experiment.

In the simpler 2D model (**chapter 3**) we found that combined myofiber growth and reorientation are sufficient to yield a stable structure and geometry. In the 3D FE model simulations (**chapters 4 and 5**), we did not include growth. Therefore, we subsequently focussed on simulating inhomogeneous growth with the 3D FE model. FE models require a stress-free configuration to refer deformation and stresses against. Usually a single stress-free configuration is assumed as reference throughout the entire growth process. We reasoned that tissue turnover would change this reference configuration, and, hence, that updating the stress-free configuration over time might be more realistic. In **chapter 6**, we studied the effect of fixing or updating the stress-free reference on the simulated growth. As a test case we simulated LV growth as induced by deviation of end-diastolic myofiber strain from a homeostatic value. With both approaches, we could successfully simulate significant inhomogeneous LV growth with volume changes of 30%. We found that a fixed reference led to a more heterogeneous end-diastolic strain distribution. However, in case the reference was updated after each growth step, growth led to homogenization of end-diastolic strain. Since in reality a relatively homogeneous strain is observed, the latter approach might be more realistic. However, it should be mentioned that with volumetric growth alone, no steady-state could be reached in which the end-diastolic myofiber strains were at the homeostatic value.

In **conclusion**, we developed and applied mathematical models to investigate growth and remodeling of cardiac tissue. In a simple 2D shell model we found that local mechanical regulation of tissue growth and myofiber reorientation was sufficient to predict a realistic geometry and structure, both for the normal and the SIT LV. This result suggests a primary role for mechanical load in myocardial development and maintenance of myocardial structure. Our 3D finite element simulations furthermore indicate that myofiber cross-myofiber shear deformation may be one of the main mechanical load stimuli through which myofiber reorien-

tation occurs. In addition, our simulations indicate that the transmural component in myofiber orientation influences the pump capacity of the heart significantly.

In the 3D model, myofiber reorientation alone was found to be insufficient to fully reproduce the experimentally observed longitudinal and transmural gradients in rotation. In agreement with our findings in the 2D shell model, this may possibly be due to absence of other adaptive mechanisms such as growth. Therefore, we also developed a method to simulate three-dimensional volumetric growth. Future combinations of myofiber reorientation, volumetric growth and/or other remodeling mechanisms may help to gain additional (quantitative) insights in the relation between changes in mechanical load, changes in tissue geometry and structure, and changes in pump capacity.



# Samenvatting



Normaal gesproken ontwikkelt het hartspierweefsel zich dusdanig dat het hart als geheel ruim in staat is de door het lichaam gevraagde pompcapaciteit te leveren. Echter, in het geval van een ziekte kan de pompcapaciteit van het hart achteruitgaan. Aanvankelijk zal door groei (verandering van weefselmassa) en remodelering (verandering van weefseleigenschappen zoals bijvoorbeeld de richting van de spiervezels) het weefsel proberen de pompcapaciteit te herstellen. Op de lange termijn kan het echter zijn dat groei en remodelering niet langer voldoende zijn om de pompcapaciteit te handhaven.

Experimentele studies hebben aangetoond dat de mechanische belasting van het weefsel als stimulus een grote rol speelt bij groei en remodelering. Details betreffende de specifieke stimulus en de bijbehorende reactie van het weefsel zijn echter nog onduidelijk, hoofdzakelijk door beperkingen van de experimentele methodologie. Extra kennis van mechanisch geïnduceerde groei en remodelering stelt ons in staat om de ontwikkeling van het hart alsmede het verloop van een ziekteproces beter te begrijpen en het resultaat van verschillende therapieën op de lange termijn te voorspellen.

In dit proefschrift beschrijven wij de ontwikkeling en toepassing van wiskundige modellen om extra inzicht te verkrijgen in de relatie tussen lokale mechanische belasting van het weefsel, lokale weefselgroei en -remodelering alsmede veranderingen in de globale pompcapaciteit van het hart. Omdat de mechanische belasting van het hartspierweefsel voor een belangrijk deel bepaald wordt door het oriëntatiepatroon en de massa van de spiervezels in de wand hebben wij ons bij het modelleren met name gericht op spiervezelgroei en -heroriëntatie.

Directe bepalingen van de hartspiervezeloriëntaties zijn op dit moment alleen *ex vivo* mogelijk. Het patroon van spiervezeloriëntaties heeft echter een grote invloed op de vervorming van de wand. Met name de longitudinale gradiënt in rotatie (rotatiegradiënt in apex-basis richting; torsie) is sterk afhankelijk van het transmurale verloop in spiervezeloriëntaties. Als gevolg van deze relatie tussen de vervorming van de wand en de spiervezeloriëntaties in de wand, kan het meten van de vervorming van de wand ons indirect meer informatie over de spiervezeloriëntaties geven. In **hoofdstuk 2** presenteren wij een experimentele studie waarin met behulp van 'magnetic resonance tagging' (MRT) noninvasief en *in vivo* de lokale torsie van het linker ventrikel (LV) op verschillende longitudinale niveaus is bepaald. In een normale controlegroep was de torsie gedurende de ejectionele fase van de hartcyclus voor alle longitudinale niveaus ongeveer gelijk en had een negatief teken. Dit duidt erop dat in het normale LV het transmurale verloop in spiervezeloriëntatie ongeveer gelijk is voor alle niveaus. Tevens hebben wij lokale LV torsie bepaald in een groep met *situs inversus totalis* (SIT). Bij deze aandoening zijn zowel de positie als de globale anatomie van de organen links-rechts gespiegeld. De functie van het hart is voor zover wij weten normaal. In tegenstelling tot in de normale controlegroep, vonden wij in de groep met SIT dat LV torsie, gemiddeld gezien, langs de longitudinale as van teken verandert; bij de

basis had de torsie een positief teken, terwijl bij de apex torsie ongeveer gelijk was aan die in het normale LV. Deze resultaten impliceren dat het transmurale verloop in spiervezeloriëntaties in het geval van SIT bij de basis gespiegeld is, net als de globale anatomie, maar dat dit patroon bij de apex hetzelfde is als in het normale hart.

In **hoofdstuk 3** beschrijven wij een studie waarin wij stimulus-respons relaties voor LV spiervezelgroei en -heroriëntatie onderzocht hebben. In een relatief simpel tweedimensionaal (2D) model werden deze relaties onderzocht op hun mogelijkheid het holte- en wandvolume, het patroon van spiervezeloriëntaties en de torsie van het LV te reproduceren. Gebaseerd op experimentele bevindingen zoals beschreven in de literatuur hebben wij aangenomen 1) dat in het geval van overstrekking van de spiervezels aan het begin van de ejectiefase van de hartcyclus of in het geval van een verhoogde spiervezelcontractiliteit de wandmassa toeneemt om de rek en de contractiliteit van de spiervezels te verlagen, 2) dat wanneer er grote spiervezelrekken zijn het holtevolume toeneemt om de rek weer te laten afnemen, en 3) dat spiervezels heroriënteren om hun rek gedurende de ejectiefase van de hartcyclus te normaliseren en om hun verschil in oriëntatie met de aanliggende spiervezels te minimaliseren. Vervolgens hebben wij met het model spiervezelgroei en -heroriëntatie gesimuleerd in zowel het normale als het SIT LV. Hierbij werd gestart met een onrealistisch holtevolume en wandvolume en een onrealistisch patroon van spiervezeloriëntaties. In het normale LV ontstond er na spiervezelgroei en -heroriëntatie een stabiele situatie met een realistisch patroon van spiervezeloriëntaties, een realistische LV torsie en realistische LV holte- en wandvolumes. Ook in de simulatie van het SIT LV ontstond er een stabiele situatie waarin de oriëntaties van de spiervezels kwalitatief goed overeenkwamen met de (beperkte) histologische data. Net als in de experimenten van **hoofdstuk 2** veranderde LV torsie in het SIT model van teken in longitudinale richting. Ook de voorspelde waarden van holte- en wandvolume waren realistisch en kwamen overeen met waarden gevonden in de simulatie van het normale LV. Het was dus mogelijk op basis van mechanisch geïnduceerde groei en remodelering van de spiervezels de experimentele observaties van spiervezeloriëntaties, torsie en holte- en wandvolumes in zowel het normale LV als in het SIT LV te reproduceren.

In **hoofdstuk 4** hebben wij een complexer driedimensionaal (3D) eindige-elementenmodel gebruikt om een gedetailleerde hypothese over heroriëntatie van de spiervezel te onderzoeken. De hypothese was dat de oriëntatie van de spiervezel lokaal zo wordt aangepast dat de afschuiving van de spiervezel ten opzichte van zijn aangrenzende spiervezels minimaal is. In een testsimulatie zijn wij gestart met een structuur waarin, in overeenstemming met het 2D model, spiervezels geen transmurale component in hun oriëntatie hadden (initiële spiervezelrichtingen liepen parallel aan het endo- en epicardium). Na heroriëntatie was er een oriëntatiepatroon ontstaan met transmurale componenten in oriëntatie die binnen de spreiding van experimentele data, zoals bepaald met 'magnetic reso-

nance diffusion tensor imaging' (MRDTI), lagen. Als gevolg van deze transmurale componenten in oriëntatie namen op lokaal niveau de gemiddelde spiervezelrek en maximum spiervezelspanning gedurende de ejectiefase toe, terwijl verschillen in spiervezelrek en -spanning afnamen. Op globaal niveau was het LV, ondanks een gelijkblijvende wandmassa, in staat om een hogere druk te ontwikkelen en meer volume te ejecteren. Deze simulatie laat zien dat afschuiving van de spiervezels mogelijk een belangrijke rol speelt tijdens de ontwikkeling van het patroon van spiervezeloriëntaties en het tegelijkertijd homogeniseren van spiervezelspanning en -rek over de wand. Tevens laat deze simulatie zien dat de (spatiële distributie van de) transmurale component in de spiervezeloriëntatie een belangrijke factor is voor zowel de lokale mechanische belasting van het weefsel als voor de globale pompcapaciteit van het LV.

Bij de vondst dat de voorspelde spiervezelrichtingen binnen de experimentele spreiding liggen moet worden aangetekend dat door onnauwkeurigheid van MRDTI de spreiding in de meetresultaten relatief groot is ( $\pm 6^\circ$ ). Vanwege de hoge gevoeligheid van lokale longitudinale en transmurale gradiënten in rotatie voor de spiervezelrichtingen is een vergelijking tussen model en experiment wat betreft deze rotatiegradiënten een meer kritische test. Daarom hebben wij de longitudinale en transmurale gradiënten in rotatie zoals verkregen met het model voor en na spiervezelheroriëntatie vergeleken met waarden verkregen uit MRT experimenten (**hoofdstuk 5**). Wij vonden dat na heroriëntatie van de spiervezels de gesimuleerde longitudinale en transmural gradiënten in rotatie aanzienlijk dichter bij de experimentele waarden lagen. Onze hypothese van spiervezelheroriëntatie leek dus niet alleen de spiervezeloriëntaties, maar ook de longitudinale en transmurale gradiënten in rotatie te kunnen voorspellen. Echter, er bleven verschillen bestaan tussen model en experiment.

Met het simpeler 2D model (**hoofdstuk 3**) hadden wij gevonden dat gecombineerde spiervezelgroei en -heroriëntatie voldoende was om een stabiele LV structuur en geometrie te krijgen. In het 3D eindige-elementenmodel van **hoofdstukken 4 en 5** was groei niet meegenomen. Daarom was de volgende stap een methode te ontwikkelen/onderzoeken om inhomogene groei met het 3D eindige-elementenmodel te simuleren. In dit soort modellen is een spanningsvrije configuratie nodig ter referentie van de vervorming en de daaruit resulterende spanningen. Het is gebruikelijk om bij het modelleren van groei deze initiële configuratie als vaste referentie te gebruiken gedurende het gehele groeiproces. Wij redeneerden dat afbraak en opbouw van het weefsel deze referentie in de tijd zal veranderen en dat daarom het gebruik van een veranderende referentie mogelijk realistischer is. In **hoofdstuk 6** beschrijven wij een studie waarin wij het effect onderzochten van een in de tijd veranderende of een in de tijd vaste referentie op de groei van het LV. Met zowel een veranderende als een vaste referentie waren wij in staat om ten minste 30% volumegroei te simuleren. Met een vaste referentie nam de stimulus (afwijking van eind-diastolische spiervezelrek ten opzichte

van een homeostatische waarde) toe, resulterend in een heterogenere verdeling van eind-diastolische spiervezelrek. Echter, bij een veranderende referentie nam de stimulus af en werden de verschillen in eind-diastolische spiervezelrek over de wand kleiner. Omdat in werkelijkheid een relatief homogene spiervezelrek wordt gemeten, lijkt het realistischer om groei te simuleren met gebruik van een veranderende referentie. Met geen van de twee manieren kon echter een stabiele eindsituatie bereikt worden met compleet homogene spiervezelrek.

**Concluderend**, wij hebben wiskundige modellen ontwikkeld en gebruikt om groei en remodelering van het hartspierweefsel te onderzoeken. In een 2D model vonden wij dat mechanische stimulering van spiervezelgroei en -heroriëntatie voldoende was om een realistische geometrie en structuur van het LV te verkrijgen. Dit resultaat suggereert een primaire rol voor mechanische belasting in de ontwikkeling en onderhoud van de structuur van de hartspier. Onze 3D simulaties gaven aan dat afschuiving van de spiervezels een van de belangrijkste mechanische stimuli voor spiervezelheroriëntatie in het LV kan zijn. Tevens lieten de simulaties zien dat de transmurale component van de spiervezeloriëntatie een significante invloed heeft op de pompcapaciteit van het hart.

In ons 3D eindige-elementenmodel was het niet mogelijk om de experimenteel bepaalde longitudinale en transmurale gradiënten in rotatie volledig te reproduceren. In overeenstemming met wat wij vonden in het 2D model, zal dit waarschijnlijk komen omdat in het 3D model alleen spiervezelheroriëntatie als adaptief proces werd gebruikt, en andere processen zoals groei afwezig waren. Om die reden hebben we een methode ontwikkeld om inhomogene driedimensionale groei te simuleren. In de toekomst kan uitbreiding van het 3D model met zowel groei- als meerdere remodeleringsmechanismen helpen om een beter (kwantitatief) inzicht te verkrijgen in de relatie tussen lokale mechanische belasting, lokale groei en remodelering van het weefsel, alsmede verandering in pompcapaciteit van het hart.

